

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/075385 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001016

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Februar 2005 (02.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 006 106.8 6. Februar 2004 (06.02.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESellschaft** [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FELDT HUSEN JENSEN, Jesper** [DK/DE]; Grauelstr.21, 55129 Mainz (DE). **AUWETER, Helmut** [DE/DE]; Lessingstr. 35, 67117 Limburgerhof (DE). **HABICH, Andreas** [DE/DE]; Martinskirchweg 26, 67346 Speyer (DE). **LÜDDECKE, Erik** [DE/DE]; Thomas-Mann-Str.27, 67112 Mutterstadt (DE). **PFEIFFER, Angelika-Maria** [DE/DE]; Hundertmorgenstr.50, 67134 Birkenheide (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESellschaft**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DRY POWDERS OF ONE OR SEVERAL CAROTENOIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TROCKENPULVERN EINES ODER MEHRERER CAROTINOIDE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing dry powders of one or several carotenoids, said method being characterised in that a) one or several carotenoids are suspended in an aqueous molecularly dispersed or colloidally dispersed solution of a mixture consisting of trehalose and at least one protein-containing protective colloid and b) the obtained suspension is transformed into a dry powder by separation of water and, optionally, additionally used solvents and by subsequent drying, optionally in the presence of a coating material.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern eines oder mehrerer Carotinoide, dadurch gekennzeichnet, dass man a) ein oder mehrere Carotinoide in eine wässrige molekulardisperse oder kolloiddisperse Lösung eines Gemisches aus Trehalose und mindestens einem proteinhaltigen Schutzkolloid suspendiert und b) die gebildete Suspension durch Abtrennung des Wassers und gegebenenfalls zusätzlich verwendeter Lösungsmittel und anschließende Trocknung, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, in ein Trockenpulver überführt.



WO 2005/075385 A2

Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern eines oder mehrerer Carotinoide

Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern eines oder mehrerer Carotinoide, bevorzugt von Xanthophyll-haltigen Trockenpulvern, insbesondere von Xanthophyllen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Canthaxanthin, Lutein, Zeaxanthin, Citranaxanthin und β -Apo-8'-Carotinsäure-ethylester.

10

Die Stoffklasse der Carotinoide klassifiziert man in zwei Hauptgruppen, die Carotine und die Xanthophylle. Im Unterschied zu den Carotinen, bei denen es sich um reine Polyen-Kohlenwasserstoffe handelt, wie beispielsweise β -Carotin oder Lycopin, kommen in den Xanthophyllen noch Sauerstoff-Funktionen wie Hydroxy-, Epoxy- und/oder

15 Carbonylgruppen vor. Typische Vertreter dieser Gruppe sind u.a. Astaxanthin, Canthaxanthin, Lutein und Zeaxanthin.

Zu den Sauerstoff-haltigen Carotinoiden zählen auch Citranaxanthin und β -Apo-8'-Carotinsäureethylester.

20

Sauerstoff-haltige Carotinoide sind in der Natur weit verbreitet und kommen u.a. im Mais (Zeaxanthin), in grünen Bohnen (Lutein), in Paprika (Capsanthin), in Eidottern (Lutein) sowie in Krebsen und Lachsen (Astaxanthin) vor, wobei sie diesen Nahrungsmitteln ihre charakteristische Färbung verleihen.

25

Diese sowohl synthetisch zugänglichen als auch aus natürlichen Quellen isolierbaren Polyene stellen für die Lebens- und Futtermittelindustrie sowie für den pharmazeutischen Bereich wichtige Farbkörper dar und sind, wie im Falle von Astaxanthin, Wirkstoffe mit Provitamin-A Aktivität beim Lachs.

30

Sowohl Carotine als auch Xanthophylle sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine jedoch nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit sowie die hohe Oxidationsempfindlichkeit stehen einer direkten Anwendung der durch chemische Synthese erhaltenen, relativ grobkörnigen Produkte in der Einfärbung

35 von Lebens- und Futtermitteln entgegen, da die Substanzen in grobkristalliner Form nicht lagerstabil und nur schlechte Färbungsergebnisse liefern. Diese für die praktische Verwendung der Xanthophylle nachteiligen Effekte wirken sich insbesondere im wässrigen Medium aus.

40

Nur durch gezielt hergestellte Formulierungen, in denen die Wirkstoffe in fein verteilter Form und gegebenenfalls durch Schutzkolloide oxidationsgeschützt vorliegen, lassen sich bei der direkten Einfärbung von Lebensmitteln verbesserte Farbausbeuten erzie-

len. Außerdem führen diese in Futtermitteln verwendeten Formulierungen zu einer höheren Bioverfügbarkeit der Carotinoide bzw. Xanthophylle und damit indirekt zu besseren Färbungseffekten z.B. bei der Eidotter- oder Fischpigmentierung.

5 Zur Verbesserung der Farbausbeuten und zur Erhöhung der Resorbierbarkeit bzw. Bioverfügbarkeit sind verschiedene Verfahren beschrieben worden, die alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirkstoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengrößenbereich von kleiner 10 μm zu bringen.

10 Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chimia 21, 329 (1967), WO 91/06292 sowie in WO 94/19411, bedienen sich dabei der Vermahlung von Carotinoiden mittels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrößen von 2 bis 10 μm .

15 Daneben existieren eine Reihe von kombinierten Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben sind.

20 Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065 193 erfolgt die Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten dadurch, dass man ein Carotinoid in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck löst, das Carotinoid durch Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids ausfällt und anschließend sprühtrocknet.

25 Ein analoges Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten wird in EP-A-0 937 412 unter Verwendung von mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln beschrieben.

30 Bei den nach EP-B-0 065 193 hergestellten nanopartikulären Wirkstoffdispersionen von Xanthophyllen sind jedoch häufig folgende Phänomene zu beobachten.

Die wässrigen, Xanthophyll-haltigen Wirkstoffdispersionen sind häufig, insbesondere bei der Aufkonzentration, kolloidal instabil. Durch Ausflockungen der Wirkstoffpartikel, die dabei teilweise sedimentieren, teilweise aufräumen, ist eine weitere Überführung der Dispersion in ein Trockenpulver nicht mehr möglich.

35 Somit können die hohen Anforderungen an Xanthophyll-haltigen Formulierungen bezüglich Farbwirkung und Bioverfügbarkeit aufgrund der geschilderten Problematik mit dem o.g. Verfahren nicht immer erfüllt werden.

40 Nachteilig an Gelatinen sind auch deren stark klebenden Eigenschaften. Mit den für flüssige Systeme üblichen Trocknungsmethoden wie z.B. der Sprühtrocknung kann es

bei Verwendung von gelatinehaltigen Produkten zu Fadenbildung oder Verbackungen kommen.

5 Hinzu kommt eine immer geringer werdende Akzeptanz des Verbrauchers gegenüber Gelatine-haltigen Produkten.

10 In andere oft verwendete Schutzkolloide wie Gummi arabicum, Stärke, Dextrine, Pektin oder Tragant lassen sich häufig nur relativ geringe Konzentrationen von fettlöslichen Substanzen einbetten. Darüber hinaus stand insbesondere Gummi arabicum in der Vergangenheit infolge von Missernten nicht immer und in ausreichender Qualität zur Verfügung.

15 Synthetische Kolloide wie Polyvinylpyrrolidon oder partialsynthetische Polymere wie Cellulosederivate zeigen ebenfalls eine begrenzte Emulgierkapazität und werden vor allem im Lebensmittelbereich nicht immer akzeptiert.

20 DE-A-44 24 085 beschreibt die Verwendung von teilabgebauten Sojaproteinen als Schutzkolloide für fettlösliche Wirkstoffe. Die hier offenbarten Sojaproteine weisen einen Abbaugrad von 0,1 bis 5 % auf. Die Farbstärke der mit diesen Schutzkolloiden hergestellten Formulierungen ist dabei nicht immer zufriedenstellend.

25 In der deutschen Offenlegungsschrift DE-A-101 04 494 wird die Herstellung von Carotinoid Trockenpulvern unter Verwendung von Sojaproteinen zusammen mit Lactose als Schutzkolloide beschrieben. Trotz verbesserter Kaltwasser-Redispergierbarkeit und erhöhter Färbekraft der hier offenbarten Carotinoid-Zubereitungen, ist die Lagerstabilität dieser Formulierungen, insbesondere bei hohem Wirkstoffgehalt nicht immer zufriedenstellend.

30 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Verfahren zur Herstellung von Carotinoid-haltigen Trockenpulvern, insbesondere von Trockenpulvern Sauerstoff-haltiger Carotinoide vorzuschlagen, die die oben genannten Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen und die es ermöglichen, einen hohen Carotinoidgehalt in der Zubereitung zu erzielen.

35 Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern eines oder mehrerer Carotinoide, dadurch gekennzeichnet, dass man

40 a) ein oder mehrere Carotinoide in eine wässrige molekulardisperse oder kolloid-disperse Lösung eines Gemisches aus Trehalose und mindestens einem proteinhaltigen Schutzkolloid suspendiert und

- b) die gebildete Suspension durch Abtrennung des Wassers und gegebenenfalls zusätzlich verwendeter Lösungsmittel und anschließende Trocknung, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, in ein Trockenpulver überführt.

5 Als proteinhaltige Schutzkolloide kommen in Frage:

10 Gelatine, beispielsweise Schweine- oder Fischgelatine, insbesondere sauer oder basisch abgebaute Gelatine mit Bloom-Zahlen im Bereich von 0 bis 250, ganz besonders bevorzugt Gelatine A 100 und A 200 sowie niedermolekulare, enzymatisch abgebaute Gelatinetypen mit der Bloom-Zahl 0 und Molekulargewichten von 15.000 bis 25.000 D wie zum Beispiel Collagel A und Gelitasol P (Firma Stoess, Eberbach) sowie Mischungen dieser Gelatine-Sorten;

15 Casein und/oder ein Caseinat, beispielsweise Natriumcaseinat;

Pflanzenproteine wie Soja-, Reis- und/oder Weizenproteine, wobei diese Pflanzenproteine teilabgebaut oder in nicht abgebauter Form vorliegen können.

20 Als bevorzugte Schutzkolloide werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Casein oder ein Caseinat oder Mischungen davon verwendet. Als besonders bevorzugtes Schutzkolloid ist Natriumcaseinat zu nennen.

25 Eine bevorzugte Ausführungsform des o.g. Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man die im Verfahrensschritt a) hergestellte Suspension vor der Überführung in ein Trockenpulver mahlt. In diesem Fall wird der Wirkstoff [das/die Carotinoid(e)] vor dem Mahlvorgang bevorzugt in kristalliner Form suspendiert.

30 Die Mahlung kann dabei in an sich bekannter Weise z.B. mit einer Kugelmühle erfolgen. Dabei wird je nach verwendetem Mühlentyp so lange gemahlen, bis die Teilchen eine über Fraunhofer Beugung ermittelte mittlere Partikelgröße $D[4,3]$ von 0,1 bis 100 μm , bevorzugt 0,2 bis 50 μm , besonders bevorzugt 0,2 bis 20 μm , ganz besonders bevorzugt 0,2 bis 5 μm , insbesondere 0,2 bis 0,8 μm aufweisen. Der Begriff $D[4,3]$ bezeichnet den volumengewichteten mittleren Durchmesser (siehe Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., UK).

35 Nähere Einzelheiten zur Mahlung und den dafür verwendeten Apparaturen finden sich u.a. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition, 2000, Electronic Release, Size Reduction, Kapitel 3.6.: Wet Grinding sowie in EP-A-0 498 824.

40 Eine ebenfalls bevorzugte Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass das Suspendieren in der Stufe a) folgende Schritte enthält:

- a₁) Lösen eines oder mehrerer Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder
- 5 a₂) Lösen eines oder mehrerer Carotinoide in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel und
- a₃) Mischen der nach a₁) oder a₂) erhaltenen Lösung mit einer wässrigen molekular-dispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Gemisches aus Trehalose und mindes-
10 tens einem proteinhaltigen Schutzkolloid, wobei die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht.

Die in der Stufe a₁) verwendeten wassermischbaren Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff
15 enthaltenene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale zu nennen. Zweckmäßig verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 % wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran
20 oder Aceton verwendet.

Der Begriff "ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel" steht im Sinne der vorliegenden Erfindung für ein organisches Lösungsmittel mit einer Wasserlöslichkeit bei Normaldruck von weniger als 10 %. Als mögliche Lösungsmittel kommen
25 dabei u.a. halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, Carbonsäureester wie Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Methyl-, Ethyl- oder Isopropylacetat sowie Ether wie Methyl-tert. butylether in Frage. Bevorzugte, mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel sind die folgenden Verbindungen aus der Gruppe, bestehend aus Dimethylcarbonat, Propylencarbonat, Ethylformiat, Ethylacetat, Isopropyl-
30 acetat und Methyl-tert. butylether.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren handelt es sich bevorzugt um die Herstellung von Trockenpulvern Sauerstoff-haltiger Carotinoide, besonders bevorzugt um Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend Astaxanthin, Canthaxanthin, Lutein,
35 Zeaxanthin, Citranaxanthin und β -Apo-8'-Carotinsäureethylester, ganz besonders bevorzugt um Astaxanthin und Canthaxanthin.

Die Herstellung der o.g. Trockenpulver erfolgt vorteilhafterweise so, dass man mindestens eines der Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 240°C, insbeson-
40

dere 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter Druck, löst.

5 Da die Einwirkung hoher Temperaturen unter Umständen den gewünschten hohen all-trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die Carotinoid(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

10

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man anschließend direkt mit der gegebenenfalls gekühlten wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung des Gemisches aus Trehalose und mindestens einem proteinhaltigen Schutzkolloid in der Weise, dass sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

15

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Carotinoid(e) entsteht als nanodisperse Phase.

20 Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung zur oben genannten Dispergierung wird an dieser Stelle auf EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers, dadurch gekennzeichnet, dass man,

25 a) Astaxanthin in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C löst,

30 b) die erhaltene Lösung mit einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Gemisches von Trehalose mit Casein oder einem Caseinat oder eines Gemisches von Trehalose mit Casein und einem Caseinat mischt und

c) die gebildete Suspension in ein Trockenpulver überführt.

35 Ganz besonders bevorzugt handelt es sich hierbei um ein Verfahren zur Herstellung Astaxanthin-haltiger Trockenpulver unter Verwendung eines Gemisches aus Trehalose und Casein und/oder Natriumcaseinat, insbesondere aus Trehalose und Natriumcaseinat.

40 Die Überführung in ein Trockenpulver kann dabei u.a. durch Sprühtrocknung, Sprühkühlung, Gefriertrocknung oder Trocknung im Wirbelbett, gegebenenfalls auch in Ge-

genwart eines Überzugsmaterials erfolgen. Als Überzugsmittel eignen sich u.a. Maisstärke, Kieselsäure oder auch Tricalciumphosphat.

5 Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie α -Tocopherol, t-Butyl-hydroxy-toluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure, Natriumascorbat oder Ethoxyquin in einer Konzentration von 2 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 7 Gew.-%, bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, zuzusetzen. Sie können entweder der wässrigen oder der Lösungsmittel-Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Wirkstoffen in der Lösungsmittel-Phase gelöst.

10 Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen mikrobiellem Abbau kann es zweckmäßig sein, der Zubereitung Konservierungsmittel wie z.B. Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Sorbinsäure oder Benzoesäure oder deren Salze zuzusetzen.

20 Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.%, bezogen auf das/die Xanthophyll(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der wässrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

25 Das Verhältnis Schutzkolloid und Trehalose zu Carotinoid wird im allgemeinen so gewählt, dass ein Endprodukt erhalten wird, das 0,1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 35 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 30 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 10 bis 25 Gew.-% mindestens eines Carotinoids, 1 bis 40 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 3 bis 20 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 5 bis 30 Gew.-% mindestens eines Schutzkolloids und 10 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 30 Gew.-% Trehalose, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, sowie gegebenenfalls geringe Mengen Stabilisatoren und Konservierungsstoffe enthält.

35 Die Erfindung betrifft auch Trockenpulver von Carotinoiden, erhältlich nach einem der eingangs genannten Verfahren.

40 Bevorzugt handelt es sich dabei um Trockenpulver, enthaltend Sauerstoff-haltige Carotinoide, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Canthaxanthin, Lutein, Zeaxanthin, Citranaxanthin und β -Apo-8'-Carotinsäureethylester, besonders bevorzugt Canthaxanthin und Astaxanthin, ganz besonders bevorzugt Astaxanthin.

Der Gehalt an Astaxanthin in den erfindungsgemäßen Zubereitungen liegt bevorzugt im Bereich von 10 bis 25 Gew.-%.

- 5 Die erfindungsgemäßen Trockenpulver zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass sie sich in wässrigen Systemen unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich kleiner 1 μm problemlos wieder redispergieren lassen.

- 10 Die Verwendung einer Kombination aus Trehalose und proteinhaltigen Schutzkolloiden, insbesondere Casein oder Natriumcaseinat als Formulierungshilfsstoffe hat gegenüber anderen Zuckern, beispielsweise Lactose oder Saccharose den Vorteil, dass die damit hergestellten Carotinoid-Formulierungen eine besonders hohe Lagerstabilität zeigen (siehe Tabelle).

- 15 Die oben genannten Trockenpulver eignen sich insbesondere als Zusatz zu Lebens- und Tierfuttermitteln sowie als Zusatz zu pharmazeutischen Zubereitungen. Typische Einsatzgebiete für die Carotinoid-haltigen Trockenpulver im Tierfuttermittelbereich sind beispielsweise die Fischpigmentierung in der Aquakultur sowie die Eidotter- und Broilerhautpigmentierung in der Geflügelzucht.

- 20 In den nachfolgenden Beispielen wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

Beispiel 1

- 25 Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers unter Verwendung einer Kombination aus Trehalose und Natriumcaseinat

- 30 In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 66 g kristallines Astaxanthin und 15 g α -Tocopherol in 496 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 90°C erwärmt und bei einer Flussrate von 3,6 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur 220°C und einer Flussrate von 4,6 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer sich einstellenden Mischungstemperatur von
- 35 165°C bei einem Druck von 55 bar auflöste. Diese Wirkstofflösung wurde unmittelbar anschließend mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 29 g Natriumcaseinat und 166 g Trehalose in 8724 g destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 1 M NaOH auf pH 9,5 eingestellt wurde, bei einer Flussrate von 55 kg/h vermischt.

- 40 Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 130 nm auf, bei einem E1/1-Wert¹⁾ von 117.

Anschließend wurde die Wirkstoff-Suspension am Dünnschichtverdampfer auf eine Konzentration von ca. 27,4 Gew.-% Trockengehalt aufkonzentriert und sprühgetrocknet. Das Trockenpulver wies einen Astaxanthin-Gehalt von 22,4 Gew.-% auf. Das in Wasser redispergierte Trockenpulver hatte eine Teilchengröße von 141 nm und wies einen E1/1-Wert von 120 auf.

1) Der E1/1-Wert definiert in diesem Zusammenhang die spezifische Extinktion einer 0,5%igen wässrigen Dispersion eines 20 Gew.-%igen Trockenpulvers in einer 1 cm-Küvette im Absorptionsmaximum.

10

Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers unter Verwendung einer Kombination aus Lactose und Natriumcaseinat

15

In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 83,5 g kristallines Astaxanthin und 20 g α -Tocopherol in 626 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 90°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur 220°C und einer Flussrate von 2,6 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer sich einstellenden Mischungstemperatur von 165°C bei einem Druck von 55 bar auflöste. Diese Wirkstofflösung wurde unmittelbar anschließend mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 83,5 g Natriumcaseinat und 177 g Lactose in 20580 g destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 1 M NaOH auf pH 9,5 eingestellt wurde, bei einer Flussrate von 60 kg/h vermischt.

20

25

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 133 nm auf, bei einem E1/1-Wert von 123.

30

Anschließend wurde die Wirkstoff-Suspension am Dünnschichtverdampfer auf eine Konzentration von ca. 6,9 % Trockengehalt aufkonzentriert und sprühgetrocknet. Das Trockenpulver wies einen Astaxanthin-Gehalt von 22,5 Gew.-% auf. Das in Wasser redispergierte Trockenpulver hatte eine Teilchengröße von 167 nm und wies einen E1/1-Wert von 123 auf.

35

Beispiel 3 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers unter Verwendung einer Kombination aus Lactose und Sojaprotein

5

In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 83,5 g kristallines Astaxanthin und 20 g α -Tocopherol in 626 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 90°C erwärmt und bei einer Flussrate von 2,1 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur 220°C und einer Flussrate von 2,6 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer sich einstellenden Mischungstemperatur von 165°C bei einem Druck von 55 bar auflöste. Diese Wirkstofflösung wurde unmittelbar anschließend mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 83,5 g Sojaprotein und 177 g Lactose in 11010 g destilliertem Wasser, in dem der pH-Wert mit 1 M NaOH auf pH 9,5 eingestellt wurde, bei einer Flussrate von 32,5 kg/h vermischt.

10

15

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopropanol/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 107 nm auf, bei einem E1/1-Wert von 124.

20

Anschließend wurde die Wirkstoff-Suspension am Dünnschichtverdampfer auf eine Konzentration von ca. 23,7 % Trockengehalt aufkonzentriert und sprühgetrocknet. Das Trockenpulver wies einen Astaxanthin-Gehalt von 23 Gew.-% auf. Das in Wasser redispersierte Trockenpulver hatte eine Teilchengröße von 317 nm und wies einen E1/1-Wert von 101 auf.

25

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers unter Verwendung einer Kombination aus getrocknetem Glucosesirup (Glucidex® 47, Fa. Roquette Freres) und Natriumcaseinat

30

In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 66 g kristallines Astaxanthin und 15 g α -Tocopherol in 496 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 90°C erwärmt und bei einer Flussrate von 3,6 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur 220°C und einer Flussrate von 4,6 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer sich einstellenden Mischungstemperatur von 165°C bei ein Druck von 55 bar auflöste. Diese Wirkstofflösung wurde unmittelbar danach mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 28,7 g Natriumcaseinat und 165,6 g Glucidex 47 in 8724 g destilliertes Wasser, in dem der pH-Wert mit 1 M NaOH auf 9,5 eingestellt wurde, bei einer Flussrate von 56 kg/h vermischt.

35

40

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopronal/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 144 nm auf, bei einem E1/1-Wert von 115.

5 Anschließend wurde die Wirkstoff-Suspension am Dünnschichtverdampfer auf einer Konzentration von ca. 19,4 % Trockengehalt aufkonzentriert und sprühgetrocknet. Das Trockenpulver wies einen Astaxanthin-Gehalt von 23,6 Gew.-% auf. Das in Wasser redispergierte Trockenpulver hatte eine Teilchengröße von 623 nm und wies einen E1/1-Wert von 119 auf.

10 Beispiel 5 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers unter Verwendung einer Kombination aus getrocknetem Glucosesirup (Glucidex® 47, Fa. Roquette Freres) und Natriumcaseinat

15 In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 83,5 g kristallines Astaxanthin und 20 g α -Tocopherol in 626 g eines azeotropen Isopropanol/Wasser-Gemischs bei Raumtemperatur suspendiert. Die Wirkstoffsuspension wurde dann auf 90°C erwärmt und bei einer Flussrate von 3,6 kg/h kontinuierlich mit weiterem Isopropanol/Wasser-Azeotrop der Temperatur 220°C und einer Flussrate von 4,6 kg/h vermischt, wobei sich Astaxanthin bei einer sich einstellenden Mischungstemperatur von 20 165°C bei ein Druck von 55 bar auflöste. Diese Wirkstofflösung wurde unmittelbar danach mit einer wässrigen Phase, bestehend aus einer Lösung von 83,5 g Natriumcaseinat und 177 g Glucidex 47 in 11010 g destilliertes Wasser, in dem der pH-Wert mit 25 1 M NaOH auf 9,5 eingestellt wurde, bei einer Flussrate von 56 kg/h vermischt.

Die bei der Mischung entstandenen Wirkstoffteilchen wiesen im Isopronal/Wasser-Gemisch eine Teilchengröße von 155 nm auf, bei einem E1/1-Wert von 116.

30 Anschließend wurde die Wirkstoff-Suspension am Dünnschichtverdampfer auf einer Konzentration von ca. 25 % Trockengehalt aufkonzentriert und sprühgetrocknet. Das Trockenpulver wies einen Astaxanthin-Gehalt von 22,3 Gew.-% auf. Das in Wasser redispergierte Trockenpulver hatte eine Teilchengröße von 179 nm und wies einen E1/1-Wert von 117 auf.

35

Tabelle: Lagerstabilität der Astaxanthin Trockenpulver (Hitzetest bei 60°C)

| | | | | Nach 10 Tagen | | Nach 20 Tagen | |
|------|-------------------|----------------------|-----------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Bsp. | Zucker | Protein | Gehalt: Asta- xanthin | Gehalt (%) | Verlust (%) | Gehalt (%) | Verlust (%) |
| 1 | Trehalose | Natrium- caseinat | 22,4 | 21,3 | 5,0 | 20,6 | 7,8 |
| 2 | Lactose | Natrium- caseinat | 22,5 | 14,2 | 36,9 | 12,5 | 44,2 |
| 3 | Lactose | Sojaprote- in | 23,0 | 19,3 | 15,9 | 17,7 | 22,9 |
| 4 | Glucose- sirup | Natrium- caseinat | 23,6 | 22,0 | 6,5 | 20,8 | 11,7 |
| 5 | Glucose- sirup | Natrium- caseinat | 22,3 | 18,3 | 17,8 | 16,6 | 25,6 |
| | | | | | | | |

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Trockenpulvern eines oder mehrerer Carotinoide, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 5
- a) ein oder mehrere Carotinoide in eine wässrige molekulardisperse oder kolloiddisperse Lösung eines Gemisches aus Trehalose und mindestens einem proteinhaltigen Schutzkolloid suspendiert und
- 10
- b) die gebildete Suspension durch Abtrennung des Wassers und gegebenenfalls zusätzlich verwendeter Lösungsmittel und anschließende Trocknung, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, in ein Trockenpulver überführt.
- 15
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die im Verfahrensschritt a) hergestellte Suspension vor der Überführung in ein Trockenpulver mahlt.
- 20
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Suspendieren in der Stufe a) folgende Schritte umfaßt:
- a₁) Lösen eines oder mehrerer Carotinoide in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder
- 25
- a₂) Lösen eines oder mehrerer Carotinoide in einem mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmittel und
- a₃) Mischen der nach a₁) oder a₂) erhaltenen Lösung mit einer wässrigen molekulardispersen oder kolloiddispersen Lösung eines Gemisches aus Trehalose und mindestens einem proteinhaltigen Schutzkolloid, wobei die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht.
- 30
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Schutzkolloid Casein oder ein Caseinat oder Mischungen davon verwendet.
- 35
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den verwendeten Carotinoiden um Sauerstoff-haltige Carotinoide handelt.
- 40

6. Verfahren nach einem der Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Sauerstoff-haltigen Carotinoiden um Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Astaxanthin, Canthaxanthin, Lutein, Zeaxanthin, Citranaxanthin und β -Apo-8'-Carotinsäureethylester handelt.
- 5 7. Verfahren zur Herstellung eines Astaxanthin Trockenpulvers, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 10 a) Astaxanthin in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30°C löst,
- 15 b) die erhaltene Lösung mit einer wässrigen molekulardispersen oder kolloid-dispersen Lösung eines Gemisches von Trehalose mit Casein oder einem Caseinat oder eines Gemisches von Trehalose mit Casein und einem Caseinat mischt und
- c) die gebildete Suspension in ein Trockenpulver überführt.
- 20 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man im Verfahrensschritt b) als Schutzkolloid ein Gemisch aus Trehalose und Natriumcaseinat verwendet.
- 25 9. Carotinoid-haltige Trockenpulver, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.
10. Trockenpulver nach Anspruch 9 mit einem Carotinoidgehalt von 0,1 bis 40 Gew.-%.
- 30 11. Trockenpulver nach Anspruch 10, enthaltend 10 bis 25 Gew.-% Astaxanthin.
12. Verwendung der Carotinoid-haltigen Trockenpulver, definiert gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, als Zusatz zu Lebensmitteln, Pharmazeutika und/oder Tierfuttermitteln.